

1/9/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003538706

WPI Acc No: 1982-86699E/198241

Compsns. for improving absorption of ubiquinone(s) - prepd. by dispersing

ubiquinone in oil and adsorbing dispersion on powder

Patent Assignee: FREUND SANGYO KK (FREN)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 57142911	A	19820903				198241 B

Priority Applications (No Type Date): JP 8127663 A 19810228

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 57142911	A	6		

Abstract (Basic): JP 57142911 A

Ubiquinone prepsns. are prepd. by dispersing ubiquinones in an oil

and adsorbing the dispersion on powder, pref. powder contg. a digestive enzyme.

(I) (coenzymes Q) are practically insol. in water. The prepsns. are

very effective in increasing the blood level of (I) when orally administered; thus, the bioavailability of ubiquinones is increased markedly. Combined use of digestive enzymes further increase the bioavailability.

Title Terms: COMPOSITION; IMPROVE; ABSORB; UBIQUINONE; PREPARATION; DISPERSE; UBIQUINONE; OIL; ADSORB; DISPERSE; POWDER

Derwent Class: A96; B05

International Patent Class (Additional): A61K-009/14; A61K-031/12

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): A12-V01; B04-B01B; B04-B01C; B04-B02C1; B04-B02D;

B04-C02; B05-B01P; B05-B02C; B07-A02; B10-F02; B10-J02; B12-M07

Plasdoc Codes (KS): 0231 1982 1989 2008 2541 2675 2766

Polymer Fragment Codes (PF):

001 013 04- 231 244 252 253 259 393 525 62- 645 722

Chemical Fragment Codes (M1):

01 M422 M423 M431 M782 M903 R024 R036 V310 V406 V644 V645 V771 V772
V780 V795 V796

03 M423 M431 M782 M903 M910 R024 R036 V0 V722

04 M423 M431 M782 M903 M910 R024 R036 V0 V711

05 M423 M431 M782 M903 M910 R024 R036 V0 V723

Chemical Fragment Codes (M2):

02 F012 F013 F014 F015 F016 F123 H4 H405 H423 H484 H5 H521 H8 J4
J471

K0 L8 L814 L815 L822 L831 M280 M311 M315 M321 M332 M342 M344

M349

M373 M381 M391 M413 M431 M510 M521 M530 M540 M782 M903 M910 R024
R036

06 B114 B702 B720 B831 C108 C800 C802 C803 C804 C805 C807 M411 M431

M782 M903 M910 R024 R036

07 G036 G562 H7 H721 J5 J561 M210 M211 M213 M232 M240 M282 M320
M415

M431 M510 M520 M530 M541 M782 M903 R024 R036

08 M226 M232 M320 M416 M431 M610 M620 M723 M782 M903 R024 R036

09 G018 G100 H5 H542 H7 H721 H722 H723 H8 K0 L9 L951 M210 M211 M215
M220 M224 M225 M226 M232 M240 M272 M282 M320 M414 M431 M510 M520
M531 M540 M782 M903 R024 R036 V0 V801

Chemical Fragment Codes (M6):

10 M903 R024 R036 R111 R280 R301

Derwent Registry Numbers: 0241-U; 1694-U; 1852-U; 1856-U; 1863-U
?

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57—142911

⑤ Int. Cl.³

A 61 K 9/14

A 61 K 31/12

識別記号

庁内整理番号

7057—4C

④ 公開 昭和57年(1982)9月3日

発明の数 2

審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑭ 吸収改善製剤

東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号フロイント産業株式会社
内

⑮ 特 願 昭56—27663

⑯ 出 願 昭56(1981)2月28日

⑰ 発 明 者 本山示

東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号フロイント産業株式会社
内

⑱ 発 明 者 佐藤哲

東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号フロイント産業株式会社
内

⑲ 発 明 者 梅田誠一

⑳ 発 明 者 八隅普恒

東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号フロイント産業株式会社
内

㉑ 出 願 人 フロイント産業株式会社

東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号

㉒ 代 理 人 弁理士 堀正雄

最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 吸収改善製剤

2. 特許請求の範囲

- 1 ユビキノンをアブラ類に分散せしめたものを粉末に吸着してなる吸収改善ユビキノン製剤。
- 2 ユビキノンをアブラ類に分散せしめたものを吸着した粉末に消化酵素を共存せしめてなる吸収改善ユビキノン製剤。

3. 発明の詳細な説明

本第1及び第2発明は共に吸収の改善されたユビキノン製剤に関する。更に詳しくは、第1発明はユビキノンをアブラ類に分散せしめたものを粉末に吸着せしめてなる経口ユビキノン製剤に関し第2発明はユビキノンをアブラ類に分散せしめたものを吸着した粉末に消化酵素を共存せしめてなる経口ユビキノン製剤に関する。

上記のアブラ類とは油脂・脂質(リポイド)・蠟・精油若しくは鉱油又はこれらの混合物を意味し全て水に不溶又は難溶の物質である。このアブラ類に属する物質には多くの植物油、若しくは植物精油の如く常温にて液状のものが多いが、蠟・豚脂(ラード)・牛脂(ヘット)の如く常温にて固体のものもある。然し、このアブラ類は本製剤の製造面及び消化管内における吸収の面から常温において液状のものが好ましい。

前記の粉末とは例えば、粉末乳糖・β-サイクロデキストリン・微結晶セルロース(旭化成

社製アビセル)・でんぶん・小麦粉・デキストリン・セルローズ末・二酸化珪素粉末等の如き無毒のものであればよいが、更に好ましくは吸着能の大なる粉体がよく、例えば流動層造粒装置フローコーター(フロイント産業(株)製)を用いての α -デンプン液をバインダーとして造粒した β -デンプン造粒品アドソリダーS[®](フロイント産業(株)製)などがよい。

本発明でいう粉体とは微粉末ないしは粉体造粒品も包含する。

前記の分散とはユビキノンをアブラ類に分子分散(いわゆる溶解)又は微粒状に分散せしめることを意味する。

又、前述の消化酵素とは消化管内において食品を消化する機能を有する酵素であつて、ペプシン・トリプシン・アミラーゼ・リパーゼ等がその代表的なものである。一般に消化酵素はこれらの製造源別に動物性酵素、植物性酵素、微生物性酵素に分類される。なお、前述の消化酵素の代表的具体例は動物性酵素のパンクレアチ

(3)

消化酵素を共存させると更にその効果が高められることを見出した。これ等の発明は特願昭55-118135及び特願昭55-146362として出願されている。

本発明者等はその後、更に研究を続行した結果、ユビキノンをアブラ類に分散したものを粉体に吸着せしめた粉末製剤が前記の分散系を粒径3 μ m以下のカプセルに充填した製剤に勝るとも決して劣らぬバイオアベイラビリティを有し、この製剤の場合消化酵素を併存させるとその製剤の効果が一層高まることを見出し本発明に到達した。

更に、本発明者等は、ユビキノンを及びその他の各種の水に難溶の固形薬剤を非親水性有機溶剤に溶解し、この溶液を水溶性高分子物質の存在下で水に乳化した後該乳化液の水を蒸発除去した製剤がバイオアベイラビリティを高めることを見出した。これらの発明は特願昭55-70104として出願されている。

本発明においてアブラ類を粉末に吸着する目

(5)

的である。パンクレアチンにはアミラーゼ・プロテアーゼ・リパーゼ等の酵素が含まれる。

本第1発明の効果は後に述べる実施例で明らかな通り、内服した場合に血中濃度曲線下面積(AUC)が大きく水に難溶のユビキノンのバイオアベイラビリティ(Bioavailability)を著しく高める点にある。又、本第2発明の効果は、本第1発明の薬剤に消化酵素を併存させることにより、第1発明の効果を一層高める点にある。

従来から薬剤を油に溶解又はコロイド状に分散させると、薬剤の消化管内壁又は皮膚又は粘膜からの吸収が促進されるということが知られていて、その様な製剤が市販されている。

本発明者等はユビキノンを及びその他の各種の水に難溶の固形薬剤例えば酪酸リボフラビン・アミノ安息香酸エチル・パルミチン酸クロラムフェニコール等をアブラ類に分散したものを粒径3 μ m以下のカプセルに充填した製剤がバイオアベイラビリティが高く、且つこれらの製剤に

(4)

的の一つは、そのまま散剤として投与するか、何らかの造粒、例えば細粒、顆粒、錠剤、丸剤、カプセル剤として投与するためである。

本第1発明の要旨は前記特許請求の範囲第1項に記載の通り、「ユビキノンをアブラ類に分散せしめたものを粉末に吸着してなる吸収改善ユビキノンの製剤。」である。又、本第2発明の要旨は前記特許請求の範囲第2項に記載の通り、「ユビキノンをアブラ類に分散せしめたものを吸着した粉末に消化酵素を共存せしめてなる吸収改善ユビキノンの製剤。」である。

ユビキノンの類は何れもイソプレノイド鎖を有し、コエンチームQ(以後CoQ_xで示す)とも呼ばれ親油性がある。

(xはイソプレノイド鎖の数を示す)

ユビキノンを液状のアブラ類と混合して攪拌し該薬のアブラ類分散系を得ることが出来る。

この様にして得られるユビキノンのアブラ類分散系を例えば前記の旭化成社製アビセルに吸着させて本第1発明の薬剤が得られる。素材と

(6)

しての粉末とアブラ類の割合は素材粉末の吸着性と当該アブラ類の性質により好ましい範囲が異なる。

製品が粉末状に仕上がることが好ましくその為一般には重量基準で粉末に対し、ユビキノンのアブラ分散系の割合を50%以下とすると良い結果が得られる場合が多い。本第1発明の製剤のバイオアベイラビリティが高い、理由は次の如く説明することが出来る。

アブラ類は一般に表面張力や凝集力が大で、これを消化管内において乳化する為には、予め機械的に細分化することが必要である。経口投与された油は胃及び腸において、それらによる攪拌作用を受けて細分化される。然しながら、この攪拌作用は機械による攪拌に比して極めて弱い。その結果、食用の油でもこれをやや多量にそのままヒトに経口投与すると殆んど消化されずに糞に排泄されることがしばしばある。従つて、ユビキノンを分散したアブラ類を吸着してなる粉末を経口投与すれば、予備的にアブ

(7)

次に本第1及び第2発明の製造法につき概略を説明する。

ユビキノンの粉末をアブラ類として、例えば食用油に加えて攪拌し良く分散せしめる。アブラ類として例えばラードの如く常温で固体のものを使用する場合は加温して液状とし、これに薬剤の粉末を加えて攪拌してよく分散せしめる。

次にかようにして調製した分散系を粉末に吸着せしめて本第1発明の製剤を得る。ユビキノンをアブラに分散せしめた分散系を粉末に吸着せしめるには均一な製品を得る為には粉末を例えばフロイント産業(株)製のFL-100型の様な流動造粒コーティング装置のコンテナに入れて流動させ、これに上記の分散系をノズルにより噴霧せしめるのが好ましい。勿論、其の他の公知の方法で分散系を粉末に吸着することが出来る。本第2発明の場合は粉末に予め消化酵素を均一に混入したものをを使用することも出来るが、第1発明の製剤に単に消化酵素を添加してもよい。

本第1及び第2発明に使用するアブラ類につ

(9)

アブラ類を細分化し、その表面積を拡大したこととなり、病人又は老人の様に胆汁やリパーゼの分泌が少く、且つ胃及び腸の攪拌機能が弱くてもアブラ類の乳化が順調に行われ、それに伴つて該薬剤が良く吸収される為、本第1発明の製剤のバイオアベイラビリティが高められる。

なお、同一量の油について、その粒子の径を小さくすることによりその表面積が加速的に増加し、消化され易くなることから上記の推論が容易に理解される。

本第2発明では消化酵素が併存するので、アブラ類の乳化が更に促進される。その結果、第1発明以上に高いバイオアベイラビリティを示すものと考えられる。

前述の如くユビキノンは親油性でアブラ類に程度の差こそあれ分散させることが出来る。然し本第1発明及び第2発明の効果を十分に発揮させる為にはユビキノンのなるべく親和性の大きなアブラ類を選んで該薬剤の分散系をつくるのが好ましい。

(8)

いては既に述べたが、更に具体的に例示すると次の通りである。

植物油脂としてはゴマ油・菜種油・綿実油・大豆油・ツバキ油・オリーブ油・ヤシ油・パーム油、植物精油としてはキャラウエ油・ケイ皮油・シナモン油・スベアミント油・ペパーミント油・シソ油・ユーカリ油・メーカルボン、動物油脂としてはスクワレン・スクワラン等の魚油・牛脂・豚脂・羊脂・脂質(リポイド)としては中性脂肪・リン脂質・糖脂質・蠟・ステロイド・カロテノイド・テルペン類、鉱油としては流動パラフィン等である。

次に実施例並びにその実施例についてその試験結果等を説明し、本第1及び第2発明とその効果を具体的に説明する。

実施例 1

CoQ₁₀ 10 g を α -カルボン 30 g に溶解した溶液を 50℃ に加温した前記のアドンリダー S[®] 80 g に加え、攪拌、分散させ吸着させた製剤。上記の α -カルボンは植物油の一種でスベアミント油及びペパーミント油中に存在する。この油はユビキノンの溶解度が大きい。

実施例 2

CoQ₁₀ 25 g をミグリオール 512 (西独ダイナマイトノーベル社製) 70 g に溶解した溶液を 50℃ に加温した微結晶セルローズ (旭化成社製アビセル) 180 g に加え攪拌、分散させ吸着させた製剤。

実施例 3

CoQ₁₀ 10 g をスクワレン 35 g に溶解した溶液を粉末乳糖 180 g に加え、攪拌、分散させ、吸着させた製剤。

実施例 4

天野製薬製リバーゼ Ap6 をフロイント産業株式会社製の遠心流動型造粒コーティング装置にて

粒径 1 ~ 0.5 mm の範囲内に造粒し、更に同装置にて腸溶性コーティングして腸溶性リバーゼ Ap6 ビルを製造する。この腸溶性リバーゼ Ap6 ビル (6 万 ~ 6 万 5 千単位) をリバーゼ Ap6 として 25 g となる様に実施例 1 のユビキノンの製剤 60 g に加え、分散、混合して得た製剤。

実施例 5

天野製薬製プロザイム 6 をフロイント産業(株)製の遠心流動型造粒コーティング装置にて粒径 1 ~ 0.5 mm の範囲内に造粒し、更に同装置にて腸溶コーティングして腸溶性プロザイム 6 ビルを製造する。この腸溶性プロザイム 6 ビル (6 万 ~ 6.5 万単位) をプロザイム 6 として 30 g となる様に実施例 2 のユビキノンの製剤 110 g に加え、分散、混合して得た製剤。

以上の各実施例のユビキノンの製剤をビーグル犬にユビキノンの製剤として 100 mg/body 経口投与し、それぞれのビーグル犬のユビキノンの経過時間に対する血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) を表 - 1 及び図 - 1 に示した。なおこれら各試験における対照

00

02

にはユビキノンの原末を用いた。

表 - 1

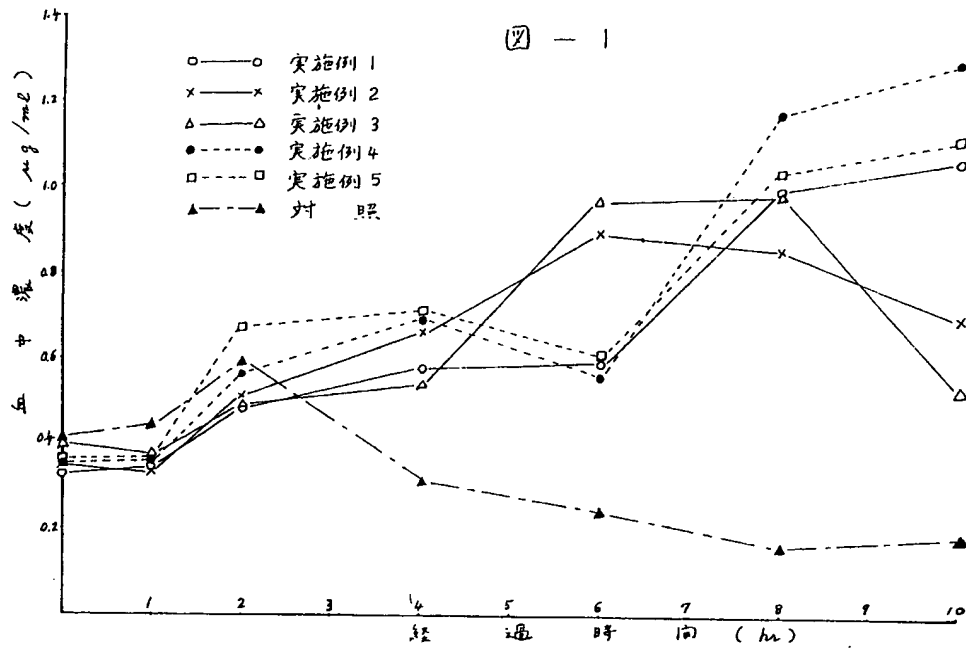
(血中濃度 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

経過時間 製剤	0	1	2	4	6	8	10
実施例 1	0.33	0.35	0.49	0.59	0.60	1.01	1.08
実施例 2	0.35	0.34	0.52	0.67	0.91	0.87	0.71
実施例 3	0.40	0.38	0.50	0.55	0.99	1.00	0.54
実施例 4	0.35	0.36	0.57	0.70	0.57	1.19	1.31
実施例 5	0.36	0.36	0.68	0.72	0.61	1.05	1.13
対 照	0.41	0.45	0.60	0.32	0.25	0.17	0.19

4. 図面の簡単な説明

図 - 1 は前記各実施例のユビキノンの製剤をビーグル犬を使用して行った血中濃度の試験結果をグラフで示した図面である。縦軸は各ユビキノンの血中濃度を、横軸は投与後の経過時間を示す。

代理人 井理士 堀 正 雄



第 1 頁の続き

手続補正書 (自発)

⑦発明者 須藤恵美子
東京都新宿区高田馬場 2 丁目 14
番 2 号フロイント産業株式会社
内

⑧発明者 辻野拓一
東京都新宿区高田馬場 2 丁目 14
番 2 号フロイント産業株式会社
内

昭和 56 年 4 月 20 日
通

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和 56 年 特許願 第 27663 号

2. 発明の名称 吸収改善製剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

東京都新宿区高田馬場 2 - 14 - 2

フロイント産業株式会社

4. 代理人 〒164

東京都中野区中央 5 - 9 - 11

(7353) 弁理士 堀 正 雄

電 話 03-381-0496

5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」

6. 補正の内容

(1) 明細書 第4頁 5行目の

「(AUC)が大きく水に難溶の……」を

「(AUC)が大きく且リンパ管によく吸収され
水に難溶の……」と補正する。

(2) 明細書 第4頁 9~10行目の

「……一層高める点にある。」を

「……一層高める点にある。なおリンパ管への
吸収は消化管からリンパ管に移行して行われる
と考えられている。薬剤がリンパ管に移行する
と血中に移行したものと異り、門脈を経由して
肝臓に送られることがないので肝臓で代謝を受
けることがなく有利である。」と補正する。

(3) 明細書 第8頁 5行目の

「該薬剤が良く吸収される……」を

「該薬剤が消化管から血中並びにリンパ管に良
く吸収される……」と補正する。